

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЙСЕРОВ ИЗ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТА ИМПРЕГНИРОВАННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

*Крук А. Н., Ситник А. А., Линов А. Л., Бакановский А. В.,
Кочубинский А.В., Корзун О. А., Волотовский П.А.*

ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»,
Минск, Беларусь

Актуальность. С каждым годом в мире растет число выполненных операций по эндопротезированию крупных суставов. В тоже время, несмотря на совершенствование операционной техники, достижения современной медицинской науки, осложнения в виде перипротезной инфекции не редки и являются грозной проблемой в травматологии и ортопедии. С другой стороны, в век высоких скоростей и сложного производственного оборудования, остается актуальным вопрос тяжелого повреждения конечностей, нередко осложняемый бактериальным загрязнением с последующим развитием такого грозного осложнения, как остеомиелит. Проблема лечения инфекций опорно-двигательного аппарата заключается в необходимости создания высокой локальной концентрации антибактериального препарата в инфекционном очаге, что недостижимо путем его введения через системный кровоток. Для решения этой проблемы было предложена альтернатива в виде местной антибактериальной терапии. Носителем антибактериального препарата может выступать любой остеозамещающий материал. Наиболее часто применяемым и экономически обоснованным является полиметилметакрилат.

Цель. Целью исследования явился сбор данных о применении спейсеров на основе полиметилметакрилата импрегнированных различными препаратами, обладающими антимикробной активностью, а также решение задач, связанных с улучшением эффективности их использования.

Материалы и методы. В результате поиска в системах PubMed и eLIBRARY с 2014 по 2023 годы были собраны и обобщены данные о применении спейсеров, изготовленных из полиметилметакрилата и импрегнированных антимикробными препаратами, в клинической практике в комплексе лечебных мероприятий в борьбе с инфекциями опорно-двигательного аппарата.

Результаты. Целью применения локального депо антибактериального препарата, является преодоление минимальной подавляющей концентрации (МПК) без создания системного токсического эффекта. Однако, только лишь локальный источник антибактериального препарата является мало эффективным ввиду неконтролируемого высвобождения антибактериального препарата, возможных изменяющихся локальных химических параметров (рН и т.д.). Поэтому целесообразно применение антибактериального препарата как местно, так и системно. Применение антибактериальных препаратов в травматологии и ортопедии зачастую требует длительного курса и режима дозирования off-label.

Носителем антибактериального препарата в широкой клинической практике является полиметилметакрилат. Наиболее частым антибиотиком в составе спейсера из полиметилметакрилата является гентамицин. Однако

широкое и порой необоснованное применение в клинической практике, в частности в первичном эндопротезировании, костного цемента на основе полиметилметакрилата с добавлением гентамицина, может привести к развитию штаммов, устойчивых к этому антибиотику, что серьезно затруднит дальнейшее лечение пациентов с инфекционными осложнениями, такими как перипротезная инфекция и остеомиелит. В клинической практике возможно применение смеси полиметилметакрилата с любым другим антибактериальным препаратом, отвечающим некоторому ряду требований: термостабильность (нагрев полиметилметакрилата в момент полимеризации достигает 120°), водорастворимость, стабильная лиофилизованная форма. Выбор антибактериального препарата, очевидно, основывается на основании конкретного микроорганизма, его антибиотикорезистентности, а также на основе аллергоанамнеза пациента. Таким образом, с целью минимизации рисков и предотвращения осложнений, пациентам, в лечебном плане которых предполагается применение депо с антибактериальным препаратом, целесообразно проводить аллергологические тесты на планируемый к использованию препарат, а также, возможно, проведение реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК).

В вопросе допустимого количества антибактериального препарата, по нашему мнению, стоит опираться на материалы второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции (Мэрилэнд, 2018), так как известно, что предел прочности полиметилметакрилата на сжатие менее 70МПа является недопустимым в контексте использования его в эндопротезировании, однако при добавлении свыше 4.5 г антибактериального препарата этот показатель резко снижается, что может иметь критически важное значение в тех случаях, когда вторичная задача изделия из полиметилметакрилата – выдерживать осевые нагрузки. С другой стороны, в случае, когда цель применения спейсера заключается лишь в создании локального депо антибактериального препарата, его прочностные характеристики отходят на второй план.

Необходимость применения сухих дополнительных веществ в составе спейсера из полиметилметакрилата обоснована рядом проведенных исследований, показывающих достоверное снижение прочности изделия на сжатие после введения в состав жидких форм противомикробных препаратов и отсутствие достоверной статистической разницы по этому параметру при добавлении до 10% от массы цемента и незначительного снижения этого параметра при добавлении 20% антибактериального препарата от массы цемента, которая в свою очередь все еще соответствует ГОСТ.

Важным аспектом в изготовлении спейсера из полиметилметакрилата с добавлением дополнительных веществ в условиях операционной является равномерное распределение антибактериального препарата по всему объему с целью предотвращения развития локального токсического эффекта в одном участке и бактерицидной неэффективности в другом ввиду малой концентрации препарата. Важно помнить, что высвобождение препарата происходит лишь с

поверхности спейсера, таким образом еще одним механизмом по достижению максимальной концентрации в очаге инфекции являются вариации формы спейсера. Основываясь на простых математических расчётах, применение бус и гранул из полиметилметакрилата для заполнения полостей или поверхностей является более эффективным по сравнению с использованием монолитной конструкции.

Максимальное количество антибактериального препарата высвобождается в период 24-72 часа с момента имплантации спейсера. Получены данные, что высвобождение ванкомицина увеличивается при одновременном увеличении дозы тобрамицина с 2.4 до 3.6 г. По-видимому, растворение на поверхности одного препарата увеличивает пористость изделия и тем самым облегчает высвобождение большего количества другого препарата.

Получены данные, экспериментально показывающие локальную антибактериальную активность после проведения этапных отмывок (*in vitro*) титановых пластин, покрытых полиметилметакрилатом с разными антибактериальными препаратами. Было показано, что уже после второй отмывки концентрация комбинации гентамицин и ванкомицин была недостаточной для подавления тест-культуры. Таким образом, вопрос удержания антимикробного препарата и пролонгирования эффекта является крайне актуальным.

К недостаткам применения спейсера на основе полиметилметакрилата можно отнести то, что материал не биodeградируемый, что впоследствии требует повторной операции либо с целью ре-эндопротезирования (в контексте использования при перипротезной инфекции), либо замены спейсера с целью предотвращения формирования биопленок на его поверхности (появление биопленок на поверхности изделия из полиметилметакрилата является закономерным ввиду его природы), либо окончательного удаления спейсера (вследствие купирования инфекционного процесса или изменении тактики лечения).

Выводы. Мировой опыт применения спейсеров из полиметилметакрилата с добавлением антибактериальных препаратов в лечении инфекций костной ткани является обширным, однако до сих пор существует необходимость его совершенствования путем поиска и определения эффективности применения в составе новых веществ из групп галогенов, металлов и других высокомолекулярных веществ, а так же доскональное изучение механизма локального высвобождения препаратов в течение времени, в зависимости от комбинации препаратов, а так же разработка различных подходов использования изделий такого типа в клинической практике в зависимости от решаемой проблемы.